

Неoadъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт

Т.В. Устинова¹, К.М. Ньюшко¹, Л.В. Болотина¹, Н.В. Харченко², А.А. Пайчадзе¹,
И.А. Тараки¹, Б.Я. Алексеев³, А.А. Крашенинников¹, А.Д. Каприн³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Татьяна Васильевна Устинова t.v.rafeenko@gmail.com

Введение. На сегодняшний день взгляд на проблему лечения рака предстательной железы (РПЖ) с наличием метастазов в лимфатических узлах изменился в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия.

Цель исследования — оценка переносимости и эффективности химиогормональной терапии (ХГТ) у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. инициировано и продолжает набор открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости неoadъювантной и адъювантной ХГТ у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включены 64 больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования (сT3N0–T3N+M0, уровень простатического специфического антигена (ПСА) ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 8–10). Всем больным обследование проводили перед началом лечения, после 3 и 6 курсов в объеме: магнитно-резонансная томография органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование уровня ПСА выполняли перед каждым курсом терапии, остеосцинтиграфию проводили перед лечением и по его завершению. Больные разделены на 2 группы.

Группа А — пациенты, которым на 1-м этапе лечения выполняли хирургическое вмешательство, далее не позднее 6 нед проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут. Гормональную терапию осуществляли депо-формой аналога лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) в виде инъекций каждые 28 дней.

Группа В — пациенты, которым на 1-м этапе лечения проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут с последующим выполнением хирургического вмешательства в объеме радикальной простатэктомии с тазовой лимфаденэктомией не позднее 4 нед после завершения лекарственного лечения. Гормональная терапия включала депо-форму аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Длительность лечения в группах составила 6 мес.

Результаты. В группу адъювантной ХГТ включены 24 больных РПЖ очень высокого риска прогрессирования (T3b–4N+M0 с наличием не менее 5 метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования операционного материала). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 7,7$ года (46–72 года). Всего проведено 142 курса ХГТ. На момент подведения результатов 23 (96 %) больных завершили весь объем лекарственного лечения.

В группу неoadъювантной ХГТ включены 40 больных РПЖ крайне высокого риска прогрессирования (T3b–4N+M0 с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных лимфатических узлах по результатам инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10. Средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 6,4$ года (43–69 лет). Всего проведено 236 курсов ХГТ. На момент анализа 36 (90 %) пациентов завершили весь объем лекарственного лечения. Хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией проведено 35 (87 %) больным. По данным планового патоморфологического исследования у всех больных зафиксированы признаки поражения опухоли. Так, у 33 (94 %) пациентов отмечен лекарственный патоморфоз II степени, у 2 (6 %) больных — III степени.

Медиана ПСА-безрецидивной выживаемости (ПСА-БРВ) в группе неoadъювантной ХГТ составила 10 мес. Уровень ПСА 0,1 нг/мл через 1 мес после операции коррелировал с более длительной БРВ ($p = 0,04$). Биохимический рецидив (уровень ПСА $>0,2$ нг/мл) зарегистрирован у 6 (15 %) больных в данной группе. В дальнейшем эти пациенты получали гормональную терапию аЛГРГ. Медиана ПСА-БРВ в группе адъювантной ХГТ составила 11 мес.

Основными нежелательными явлениями в 2 группах были гематологическая токсичность у 24 (34,29 %) пациентов и гастроинтестинальная токсичность у 9 (12,86 %) (диарея ($n = 6$), стоматит ($n = 3$)), однако они не превышали I–II степень. Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 6 (8,57 %) больных. У 2 (3,1 %) пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20 %. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Заключение. Небольшое число наблюдений позволяет сделать только предварительное заключение о практическом применении адъювантной и неоадъювантной ХГТ как перспективном направлении в лечении РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неоадъювантная химиогормональная терапия, адъювантная химиогормональная терапия

Для цитирования: Устинова Т.В., Ньюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Неоадъювантная и адъювантная химиогормональная терапия у больных раком предстательной железы высокого и крайне высокого риска прогрессирования: собственный опыт. Онкоурология 2018;14(3):58–67.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-58-67

Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience

T.V. Ustinova¹, K.M. Nyushko¹, L.V. Bolotina¹, N.V. Kharchenko², A.A. Paychadze¹,
I.A. Taraki¹, B.Ya. Alekseev³, A.A. Krashennnikov¹, A.D. Kaprin³

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia; Build. 21, 3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Background. The approach to the management of prostate cancer with lymph node metastases has recently moved towards aggressive multimodal treatment with the use of the most rational combinations that are currently available.

Objective: to assess the efficacy and tolerability of chemohormonal therapy (CHT) in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer.

Materials and methods. An open prospective clinical trial evaluating the efficacy and tolerability of neoadjuvant and adjuvant CHT in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer was initiated in 2016 at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Patient recruitment is still ongoing.

A total of 64 patients with high-risk and very high-risk prostate cancer ($cT3N0–T3N+M0$, prostate specific antigen (PSA) ≥ 20 ng/mL, and Gleason score of 8–10) were recruited since July 2016. All patients were examined prior to treatment initiation and after 3 and 6 courses of therapy. The examination included pelvic magnetic resonance imaging, ultrasound imaging of the abdominal cavity and retroperitoneal space, transrectal ultrasound imaging, and chest radiography or computed tomography. Serum PSA level was evaluated before each course of therapy. Bone scintigraphy was performed before treatment and after its completion. Study participants were divided into two groups.

Group A included patients that initially underwent surgical treatment and then 6 courses of CHT no later than 6 weeks after surgery: docetaxel 75 mg/m² given intravenously on day 1 of a 21-day cycle and oral prednisolone 10 mg/day. Patients also received hormonal therapy with luteinizing hormone-releasing hormone analogue (aLHRH) given in depot injections every 28 days.

Group B included patients that initially received 6 courses of CHT: docetaxel 75 mg/m² given intravenously on day 1 of a 21-day cycle and oral prednisolone 10 mg/day. After that, patients underwent radical prostatectomy with pelvic lymphadenectomy no later than 4 weeks after the completion of chemotherapy. Patients also received hormonal therapy with aLHRH given in depot injections every 28 days.

The total treatment duration was 6 months.

Results. The group of adjuvant CHT included 24 patients with high-risk prostate cancer ($T3b–4N+M0$ with at least 5 regional lymph node metastases detected by morphological examination of surgical specimens). All patients had Gleason score 8–10 tumors. Mean age of patients was 63.0 ± 7.7 years (range: 46–72 years). In total, all patients received 142 courses of CHT. By the time of publishing this article, 23 (96 %) of patients completed their treatment.

The group of neoadjuvant CHT included 40 patients with very high-risk prostate cancer ($T3b–4N+M0$ with metastases to pelvic and retroperitoneal lymph nodes detected by instrumental examination). All patients had Gleason score 8–10 tumors. Mean age of patients was 61.0 ± 6.4 years (range: 43–69 years). In total, all patients received 236 courses of CHT. By the time of publishing this article, 36 (90 %) of patients completed their treatment. Thirty-five patients (87 %) underwent radical prostatectomy with extensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Routine pathological examination demonstrated that all patients had signs of tumor destruction. Thirty-three participants (94 %) had grade II therapeutic pathomorphosis, whereas 2 patients (6 %) had grade III therapeutic pathomorphosis.

Median PSA relapse-free survival (PSA-RFS) rate in the neoadjuvant CHT group was 10 months. Serum PSA of 0.1 ng/mL 1 month postoperatively correlated with longer RFS ($p = 0.04$). Biochemical relapse (PSA level >0.2 ng/mL) was observed in 6 patients (15 %) from this group. Later these patients received hormonal therapy with aLHRH. Median PSA-RFS in the adjuvant CHT group was 11 months.

The main adverse events in the two groups were hematological toxicity, observed in 24 patients (34.29 %), and gastrointestinal toxicity, observed in 9 patients (12.86 %) (diarrhea ($n = 6$) and stomatitis ($n = 3$)). Only grade I–II toxicity was registered so far. Two patients (3.1 %) had

febrile neutropenia, which required cytostatic dose reduction by 20 %. Relatively good tolerability and acceptable quality of life allowed the vast majority of patients to be treated on an outpatient basis.

Conclusion. So far, we can make only a preliminary conclusion that adjuvant and neoadjuvant CHT is a promising treatment strategy for high-risk and very high-risk prostate cancer.

Key words: prostate cancer, neoadjuvant chemohormonal therapy, adjuvant chemohormonal therapy

For citation: Ustinova T.V., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. Neoadjuvant and adjuvant chemohormonal therapy in patients with high-risk and very high-risk prostate cancer: our experience. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):58–67.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, в структуре смертности — 3-е место. Данная патология у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В 2016 г. в России выявлен 38 371 новый случай РПЖ, при этом средний возраст мужчин составил 69,6 года (в 2006 г. данный показатель был несколько выше — 70,5 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2016 г. на 100 тыс. мужского населения в России соответствовал 56,45. При среднегодовом темпе прироста 7,12 % прирост заболеваемости РПЖ с 2006 по 2016 г. достиг 116,93 % [1].

Отдаленные результаты лечения больных группы высокого риска прогрессирования существенно не изменились. Практически у половины пациентов в течение 5 лет будет зафиксирована радиологическая прогрессия или отмечен рост уровня простатического специфического антигена (ПСА). Этим вызвана необходимость создания новых стратегий лечения этой группы больных, включающих использование различных методов противоопухолевой терапии. Отсутствие консенсуса в отношении трактовки критериев олигометастатического РПЖ привело к различным подходам в клинической практике в отношении отбора пациентов для комбинированной терапии с включением хирургического этапа и применения системного лечения в качестве неoadъювантного или адъювантного воздействия.

В настоящее время данные о роли неoadъювантной терапии в этой когорте больных крайне ограничены (табл. 1) [2–15]. Кроме того, существуют разночтения среди клинических исследований, включающие режим химиотерапии, продолжительность лечения, роль хирургического лечения, результаты гистологического исследования, целесообразность применения адъювантной терапии, длительность наблюдения после проведенного лечения, оценку отдаленных результатов.

T. Prayer-Galett и соавт. одними из первых оценили лечебный патоморфоз при неoadъювантной

химиогормональной терапии (ХГТ). В исследование были включены 22 пациента группы высокого риска прогрессирования. Больные получали неoadъювантное лечение препаратами доцетаксел и эстрамустин с последующим назначением агонистов лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) [12]. У 1 (5 %) пациента выявлен лечебный патоморфоз IV степени, у 6 (31,5 %) — минимальная резидуальная болезнь (опухоль <10 % объема ткани предстательной железы (ПЖ)). Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) через 53 мес составила 80 % у пациентов с менее чем 10 % остаточной опухоли в ПЖ и 20 % при объеме поражения более 10 % ткани ПЖ после проведенной неoadъювантной терапии. В то же время роль оценки объема опухолевого поражения как предиктора рецидива заболевания изучена неполностью [16–18].

Так, Канадская ассоциация онкоурологов опубликовала результаты исследования II фазы, в которое были включены 72 больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования. Пациенты получали 3 курса химиотерапии препаратом доцетаксел и гормональную терапию в режиме МАБ (аЛГРГ + антиандрогены) с последующим проведением радикальной простатэктомии (РПЭ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Медиана уровня ПСА до операции составила 0,14 нг/мл, медиана его снижения — 98,4 %. Из 64 пациентов, завершивших лечение в рамках протокола, у 2 (3 %) зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени, у 16 (25 %) объем опухолевого поражения ПЖ составил <5 %. У 34 (53 %) больных отмечена патоморфологическая стадия T2, у 17 (27 %) — положительный хирургический край, у 4 (6 %) — метастазы в лимфатических узлах. При медиане наблюдения в 42,7 мес у 19 (30 %) пациентов зарегистрирован биохимический рецидив [2].

Группа B по изучению рака и лейкемии (Cancer and Leukemia Group B, CALGB) проводит мультицентровое рандомизированное исследование III фазы по оценке эффективности неoadъювантной ХГТ. Исследование PUNCH 90 203 планирует набрать 750 пациентов в 2 группы. В 1-й группе пациентам будет проведено 6 курсов химиотерапии препаратом доцетаксел в стандартном режиме в комбинации

Таблица 1. Клинические испытания неадактивной химиотерапии с андрогендепривационной терапией перед радикальной простатэктомией
Table 1. Clinical trials of neoadjuvant chemotherapy with androgen deprivation therapy before radical prostatectomy

Исследование, источник Study	Число пациентов, n Number of patients, n	Критерий выбора Inclusion criteria	Режим Treatment regimen	Результат Result				Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months
				Положительный хирургический край, % Positive resection margin, %	Полный патологический ответ, % Pathologic complete response, %	БРВ, % RFS, %	Общая выживаемость Overall survival	
C.A. Pettaway и соавт. (2000) [19] C.A. Pettaway et al. (2000) [19]	33	cT3, или cT1–2 и индекс Глисона >8, или cT2b и индекс Глисона 7 и уровень ПСА >10 нг/мл cT3, or cT1–2 and Gleason score >8, or cT2b and Gleason score 7 and PSA level >10 ng/mL	KAVE + LHRH-агонисты + AA (еженедельно К + альтернативный с V + E, каждые 6 нед 2 раза) KAVE + LHRH antagonists + AA (weekly K + alternating with V + E, every 6 weeks 2 times)	17	0	69,0	NR	13
P.E. Clark и соавт. (2001) [3] P.E. Clark et al. (2001) [3]	18	cT2b–T3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >15 нг/мл cT2b–T3, or Gleason score >8, or PSA level >15 ng/mL	ET + E (перорально в течение 3 нед в 4-недельном цикле, 3 раза) ET + E (orally during 3 weeks in a 4-week cycle, 3 times)	13	0	88,0	NR	14
B.R. Konety et al. и соавт. (2004) [8] B.R. Konety et al. (2004) [8]	36	>cT3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >20 нг/мл >cT3, or Gleason score >8, or PSA level >20 ng/mL	C + P + E + G (4-недельные циклы, 4–6 раз) C + P + E + G (4-week cycles, 4–6 times)	22	0	45,0	NR	29
T. Prayer-Galetti et al. и соавт. (2007) [12] T. Prayer-Galetti et al. (2007) [12]	22	>cT3, или индекс Глисона >8, или уровень ПСА >15 нг/мл >cT3, or Gleason score >8, or PSA level >15 ng/mL	D + E + T (каждые 21 день 4 раза) D + E + T (every 21 days 4 times)	26,3	5,0 (31,5 MRD)	42,0	NR	53
K.N. Chi и соавт. (2008) [2] K.N. Chi et al. (2008) [2]	72	>2 положительных биопсий и cT3, или индекс Глисона >7, или уровень ПСА >20 нг/мл >2 positive biopsies and cT3, or Gleason score >7, or PSA level >20 ng/mL	D + B + AA (еженедельно в течение 6 нед в 8-недельном цикле, 3 раза) D + B + AA (weekly during 6 weeks in a 8-week cycle, 3 times)	27	3,1 (15 MRD)	70,0	NR	42,7

Окончание табл. 1
End of table 1

Исследование, источник Study	Число пациен- тов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Критерий выбора Inclusion criteria	Режим Treatment regimen	Результат Result				Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months
				Положи- тельный хирурги- ческий край, % Positive resection margin, %	Полный патоморфо- логический ответ, % Pathologic complete response, %	БРВ, % RFS, %	Общая выживаемость Overall survival	
A. Sella и соавт. (2008) [13] A. Sella et al. (2008) [13]	22	>сT2c, или индекс Глисона >8, уровень ПСА >20 нг/мл >сT2c, or Gleason score >8, PSA level >20 ng/mL	D + E + G + B (каждые 21 день, 4 раза) D + E + G + B (every 21 days, 4 times)	27	0	54,6	NR	23,6
B. Melladoet и соавт. (2009) [9] B. Melladoet et al. (2009) [9]	57	сT3, или индекс Глисона >7(4 + 3), или уровень ПСА >20 нг/мл сT3, or Gleason score >7(4 + 3), or PSA level >20 ng/mL	D + E + G + F (еженедельно в течение 3 нед в 4-недельном цикле, 3 раза) D + E + G + F (weekly during 3 weeks in a 4-week cycle, 3 times)	35,3	6,0 (6,0 MO3) (6,0 MRD)	65,0	NR	35
P.R. Womble и соавт. (2011) [15] P.R. Womble et al. (2011) [15]	22	сT3, или индекс Глисона >8, или присутствие >4 компо- нентов, или уровень ПСА >20 нг/мл сT3, or Gleason score >8, or >4 components, or PSA level >20 ng/mL	D + K (каждые 21 день, 4 раза) D + K (every 21 days, 4 times)	42	0	36,4	NR	18
S. Narita и соавт. (2012) [10] S. Narita et al. (2012) [10]	18	сT3, или индекс Глисона >9, или уровень ПСА >15 нг/мл сT3, or Gleason score >9, or PSA level >15 ng/mL	D + E + L (еженедельно, 6 раз) D + E + L (weekly, 6 times)	0	11,1	77,7	NR	18

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; индекс Глисона — сумма баллов по шкале Глисона; ПСА — простатический специфический антиген; NR — не достигнута; K — кетоконазол; A — доксорубин; V — винбластин; E — эстрамустин; AA — антиандрогены; ET — этопозид; C — карбоплатин; P — паклитаксел; G — гозерелин; D — доцетаксел; T — трипторелин; B — бусерелин; F — флуtamид; L — лейпролид; MO3 — минимальное остаточное заболевание.

Note. RFS — relapse-free survival; Gleason — Gleason sum score; PSA — prostate specific antigen; NR — not reached; K — ketoconazole; A — doxorubicin; V — vinblastine; E — estramustine; AA — antiandrogens; ET — etoposide; C — carboplatin; P — paclitaxel; G — goserelin; D — docetaxel; T — triptorelin; B — buserelin; F — flutamide; L — leuprolide; MRD — minimal residual disease.

с гормональной терапией препаратами аЛГРГ с последующим хирургическим лечением в объеме РПЭ с ТЛАЭ. Во 2-й группе (контроля) будет выполнено только хирургическое лечение. Приблизительное время окончания исследования — октябрь 2018 г. [20]. С учетом большого числа включенных пациентов полученные результаты в исследовательской группе, возможно, смогут дать ответ на вопрос о целесообразности применения такого лечебного подхода.

Заслуживает внимания еще одно исследование — GETUG 12, которое объединило 207 больных, получавших комбинированную ХГТ (аЛГРГ + доцетаксел + эстрамустин), тогда как 206 пациентов получали только аЛГРГ. В рамках этого исследования авторами были выявлены факторы риска прогрессирования заболевания: стадия Т3–Т4, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , уровень ПСА ≥ 20 нг/мл или подтвержденное поражение лимфатических узлов. При добавлении к гормональной терапии цитостатиков было отмечено увеличение 8-летней БРВ (62 % против 50 %) по сравнению с группой гормональной терапии. Авторы исследования пришли к выводу о том, что ХГТ увеличивает БРВ у пациентов высокого риска прогрессирования. Однако необходим больший период наблюдения для оценки выживаемости без метастазирования и общей выживаемости [21].

Скандинавская группа по изучению РПЖ (Scandinavian Prostate Cancer Group Study, SPCG) опубликовала результаты исследования III фазы, в которое были включены 459 больных РПЖ высокого риска прогрессирования без лимфогенных метастазов. Больным исследуемой группы выполнено хирургическое лечение (РПЭ с ТЛАЭ) с последующим назначением 6 курсов химиотерапии препаратом доцетаксел. В группе контроля после хирургического лечения пациентам проводили динамическое наблюдение. Среди всех больных, включенных в исследование, медиана времени до прогрессирования составила 56,8 мес. Риск прогрессирования к 5 годам наблюдения составил 41 % (45 % в исследуемой группе и 38 % в группе контроля). Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 43 мес, в группе контроля — 46 мес ($p = 0,06$). Авторы заключили, что проведение адъювантной химиотерапии препаратом доцетаксел в подгруппе больных без метастазов не улучшало выживаемость до биохимического рецидива после РПЭ [22].

Таким образом, на сегодняшний день взгляд на проблему лечения РПЖ с наличием метастазов в лимфатических узлах меняется в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия. Проведение ранней ХГТ как в неоадъювантном, так и адъювантном режимах представляется крайне актуальным направлением и требует дальнейшего исследования.

Цель исследования — оценка переносимости и эффективности ХГТ у больных РПЖ когорты высокого и крайне высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2016 г. инициировано и продолжает набор открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости неоадъювантной и адъювантной ХГТ у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования.

За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включены 64 больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования (сТ3N0–Т3N+M0, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 8–10). Всем больным обследование проводили перед началом лечения, после 3 и 6 курсов в объеме: магнитно-резонансная томография органов малого таза, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. Исследование уровня ПСА выполняли перед каждым курсом терапии, остеосцинтиграфию проводили перед лечением и по его завершению. Больные разделены на 2 группы.

Группа А — пациенты, которым на 1-м этапе лечения выполняли хирургическое вмешательство, далее не позднее 6 нед проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут. Гормональную терапию осуществляли депо-формой аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Группа В — пациенты, которым на 1-м этапе лечения проводили 6 курсов ХГТ в режиме: доцетаксел в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона в дозе 10 мг/сут с последующим выполнением хирургического вмешательства в объеме РПЭ с ТЛАЭ не позднее 4 нед после завершения лекарственного лечения. Гормональная терапия включала депо-форму аЛГРГ в виде инъекций каждые 28 дней.

Длительность лечения в группах составила 6 мес.

Контрольное обследование осуществляли после 3 и 6 циклов. После завершения комбинированного лечения за пациентами обеих групп продолжали строгое динамическое наблюдение: каждый месяц определяли уровень общего ПСА и каждые 3 мес проводили инструментальные обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография органов малого таза).

Таблица 2. Гистологическое заключение (дифференцировка опухоли по шкале Глисона)

Table 2. Results of histological examination (Gleason score)

Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	n	%
Группа адъювантной химиогормональной терапии Adjuvant chemohormonal therapy		
8	10	42
9–10	14	58
Группа неoadъювантной химиогормональной терапии Neoadjuvant chemohormonal therapy		
8	25	63
9–10	15	37

В случае возникновения биохимического рецидива (повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл 3 раза подряд с интервалом не менее 2 нед) после радикального лечения больному назначали гормональную терапию аЛГРГ.

Результаты

В группу адъювантной ХГТ включены 24 больных РПЖ очень высокого риска прогрессирования (Т3b–4N+M0 с наличием не менее 5 метастазов в регионарных лимфатических узлах по результатам планового морфологического исследования операционного материала). По данным гистологического исследования опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (табл. 2). Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 7,7$ года (46–72 года). Всего проведено 142 курса ХГТ. На момент подведения результатов 23 (96 %) больных завершили весь объем лекарственного лечения.

В группу неoadъювантной ХГТ включены 40 больных РПЖ крайне высокого риска прогрессирования (Т3b–4N+M0 с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных лимфатических узлах по результатам инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой баллов по шкале Глисона 8–10 (см. табл. 2). Средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 6,4$ года (43–69 лет). Всего проведено 236 курсов ХГТ. На момент анализа 36 (90 %) пациентов завершили весь объем лекарственного лечения. Динамика уровня ПСА на фоне проведения лекарственного лечения в группе неoadъювантной ХГТ представлена на рис. 1. Хирургическое лечение в объеме РПЭ с расширенной ТЛАЭ и парааортальной лимфаденэктомией проведено 35 (87 %) больным. Границы ТЛАЭ и расширенной

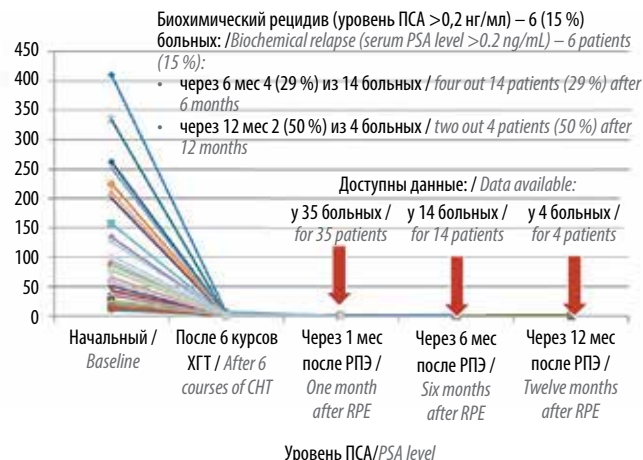


Рис. 1. Динамика уровня простатического специфического антигена (ПСА) на фоне проведения лекарственного лечения в группе неoadъювантной химиогормональной терапии (ХГТ). РПЭ – радикальная простатэктомия

Fig. 1. Treatment-related changes in prostate-specific antigen (PSA) levels in patients receiving neoadjuvant chemohormonal therapy (CHT). RPE – radical prostatectomy

забрюшинной лимфаденэктомии показаны на рис. 2. Так, у 33 (94 %) пациентов отмечен лекарственный патоморфоз II степени, у 2 (6 %) больных – III степени.

Медиана ПСА-БРВ в группе неoadъювантной ХГТ составила 10 мес. Уровень ПСА 0,1 нг/мл через 1 мес после операции коррелировал с более длительной БРВ ($p = 0,04$). Биохимический рецидив (уровень ПСА

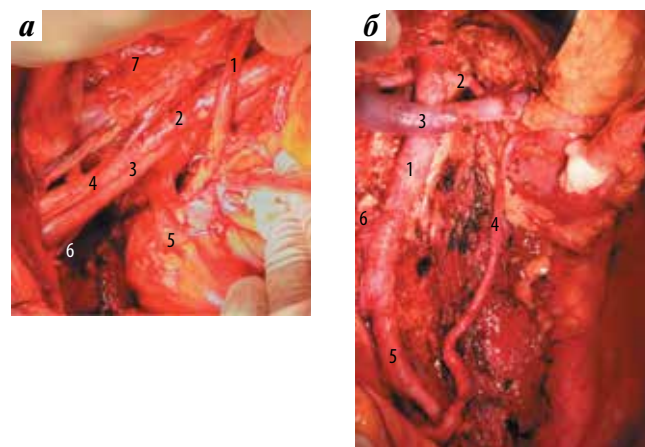


Рис. 2. Вид операционного поля после выполнения: а – тазовой лимфаденэктомии: 1 – мочеточник правый, 2 – правая наружная подвздошная артерия, 3 – левая наружная подвздошная артерия, 4 – правый бедренно-половой нерв, 5 – мочевой пузырь, 6 – правый obturatorный нерв, 7 – правая подвздошно-поясничная мышца; б – забрюшинной лимфаденэктомии: 1 – аорта, 2 – левая почечная артерия, 3 – левая почечная вена, 4 – левый мочеточник, 5 – левая общая подвздошная артерия, 6 – нижняя брыжеечная артерия

Fig. 2. Surgical field after: a – pelvic lymphadenectomy: 1 – right ureter, 2 – right external iliac artery, 3 – left external iliac artery, 4 – right femoral-genital nerve, 5 – bladder, 6 – right obturator nerve, 7 – right iliac-lumbar muscle; b – retroperitoneal lymphadenectomy: 1 – aorta, 2 – left renal artery, 3 – left renal vein, 4 – left ureter, 5 – left common iliac artery, 6 – inferior mesenteric artery

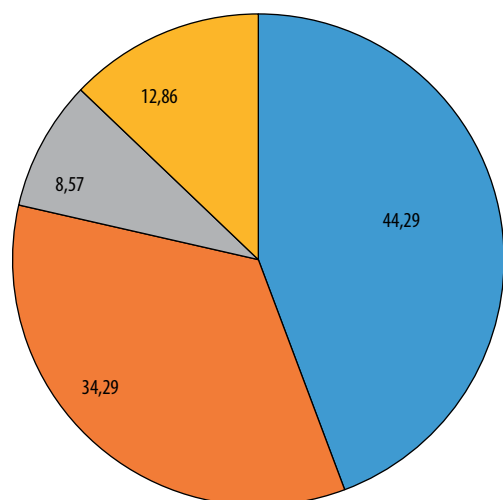


Рис. 3. Токсичность на фоне проведенного лечения в группах адъювантной и неадъювантной химиогормональной терапии
Fig. 3. Treatment-related toxicity in patients receiving adjuvant and neoadjuvant chemohormonal therapy

>0,2 нг/мл) зарегистрирован у 6 (15 %) больных в данной группе. В дальнейшем эти пациенты получали гормональную терапию аЛГРГ. Медиана ПСА-БРВ в группе адъювантной ХГТ составила 11 мес.

Основными нежелательными явлениями в 2 группах были гематологическая токсичность у 24 (34,29 %) пациентов и гастроинтестинальная токсичность у 9 (12,86 %) (диарея ($n = 6$), стоматит ($n = 3$)), однако они не превышали I–II степень. Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 6 (8,57 %) больных. У 2 (3,1 %) пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20 %. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях (рис. 3).

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что неадъювантная ХГТ приводит к снижению объема опухолевого поражения: по данным радиологического обследования наблюдалось существенное уменьшение размеров опухоли в ПЖ и метастазов в лимфатических узлах, вплоть до их полного исчезновения, зарегистрировано существенное снижение уровня ПСА. По результатам гистологического исследования удаленного операционного материала у всех больных отмечены изменения в виде лекарственного патоморфоза. Однако в настоящее время с учетом небольшого времени наблюдения за больными сложно с уверенностью заключить, что применение такого подхода приведет к улучшению отдаленных онкологических результатов. Ответить на этот вопрос могло бы проведение исследований III фазы. Пока же нами изучена эффективность принципиально нового лечебного подхода: проведение местного лечения в комбинации с адъювантной/неадъювантной ХГТ у больных метастатическим РПЖ крайне высокого риска прогрессирования. На наш взгляд, результаты исследования продемонстрировали удовлетворительную переносимость использованного режима терапии, а дальнейшее наблюдение за больными позволит очертить группу пациентов, которым можно отложить время до назначения гормональной терапии, оставив в резерве эффективную и малотоксичную лечебную опцию.

Заключение

Таким образом, подходы к терапии больных РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования претерпевают существенную эволюцию. На сегодняшний день изменение парадигмы лечения с более ранним назначением химиотерапии стало стандартом лечения метастатического гормоночувствительного РПЖ. В настоящий момент активно изучается возможность назначения доцетаксела как элемента неoadъювантной или адъювантной терапии у больных высокого и крайне высокого риска прогрессирования заболевания. Проведение рандомизированных крупных исследований позволит ответить на вопрос о целесообразности применения данной терапевтической опции в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.).]
2. Chi K.N., Chin J.L., Winquist E. et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. J Urol 2008;180(2):565–70. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.012. PMID: 18554663.
3. Clark P.E., Peereboom D.M., Dreicer R. et al. Phase II trial of neoadjuvant estramustine and etoposide plus radical prostatectomy for locally advanced prostate

- cancer. *Urology* 2001;57(2):281–5. PMID: 11182337.
4. Dreicer R., Magi-Galluzzi C., Zhou M. et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology* 2004;63(6):1138–42. DOI: 10.1016/j.urol-ogy.2004.01.040. PMID: 15183967.
 5. Febbo P.G. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(14):5233–40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299. PMID: 16033841. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-05-0299>.
 6. Friedman J., Dunn R.L., Wood D. et al. Neoadjuvant docetaxel and capecitabine in patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2008;179(3):911–6. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.064. PMID: 18207190.
 7. Garzotto M., Higano C.S., O'Brien C. et al. Phase I/2 study of preoperative docetaxel and mitoxantrone for high-risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116(7):1699–708. DOI: 10.1002/ncr.24960. PMID: 20143429.
 8. Konety B.R., Eastham J.A., Reuter V.E. et al. Feasibility of radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy for patients with high risk or locally advanced prostate cancer: results of a phase I/II study. *J Urol* 2004;171(2):709–13. DOI: 10.1097/01.ju.0000108122.36893.5a. PMID: 14713792. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705625621>.
 9. Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320. PMID: 19755998. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605320>.
 10. Narita S., Tsuchiya N., Kumazawa T. et al. Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:2–7. DOI: 10.1186/1477-7819-10-1. PMID: 22214417.
 11. Zurita A.J., Pisters L.L., Wang X. et al. HHS Public Access. 2016;18(3):276–80.
 12. Prayer-galetti T., Sacco E., Pagano F. et al. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2007;100(2):274–80. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06760.x. PMID: 17355369.
 13. Sella A., Zisman A., Kovel S. et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy in poor-prognosis localized prostate cancer. *Urology* 2008;71(2):323–7. DOI: 10.1016/j.urol-ogy.2007.08.060. PMID: 18308112.
 14. Shepard D.R., Dreicer R., Garcia J. et al. Phase II trial of neoadjuvant nab-paclitaxel in high risk patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Urol* 2009;181(4):1672–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.121. PMID: 19230915. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.121>.
 15. Womble P.R., Vanveldhuizen P.J., Nisbet A.A. et al. A phase II clinical trial of neoadjuvant ketoconazole and docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in high risk patients. *J Urol* 2011;186(3):882–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.04.087. PMID: 21791342. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.04.087>.
 16. Epstein J.I., Carmichael M., Partin A.W., Walsh P.C. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149(6):1478–81. PMID: 8501792.
 17. Nelson B.A., Shappell S.B., Chang S.S. et al. Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(6):1169–72. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06148.x. PMID: 16686706.
 18. Stamey T.A. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *Jama* 1999;281(15):1395. PMID: 10217055. Available at: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.15.1395>.
 19. Pettaway C.A., Pisters L.L., Troncso P. et al. Neoadjuvant chemotherapy and hormonal therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1050–7. PMID: 10694556. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.5.1050.
 20. Eastham J.A., Kelly W.K., Grossfeld G.D. et al. Cancer and leukemia group B (CALGB) 90203: a randomized phase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. *Urology* 2003;55–62. PMID: 14747042.
 21. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
 22. Ahlgren G.M., Flodgren P., Tammela T.L.J. et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: results from the prospective randomised, open-label phase 3 scandinavian prostate cancer group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73(6):870–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.012. PMID: 29395502.

Вклад авторов

Т.В. Устинова: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 К.М. Ньюшко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Л.В. Болотина, Н.В. Харченко, Б.Я. Алексеев, А.Д. Каприн: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 А.А. Пайчадзе: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;
 И.А. Тараки: обзор публикаций по теме статьи, оформление иллюстративного материала;
 А.А. Крашенинников: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала.

Authors' contributions

T.V. Ustinova: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 K.M. Nyushko: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 L.V. Bolotina, N.V. Kharchenko, B.Ya. Alekseev, A.D. Kaprin: developing the research design, analysis of the obtained data;
 A.A. Paychadze: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;
 I.A. Taraki: reviewing of publications of the article's theme, design of illustrative material;
 A.A. Krashennnikov: obtaining data for analysis, design of illustrative material.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.В. Устинова/T.V. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>
 К.М. Ньюшко/K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Л.В. Болотина/L.V. Bolotina: <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>

И.А. Тараки/I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>

Б.Я. Алексеев/B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-1353-2271>

А.А. Крашенинников/A.A. Krashennnikov: <http://orcid.org/0000-0002-9854-7375>

А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.07.2018. **Принята к публикации:** 22.08.2018.

Article received: 14.07.2018. **Accepted for publication:** 22.08.2018.